



⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 196 11 270 A 1**

⑤ Int. Cl.⁶:
B 01 F 5/06
A 61 M 1/00
H 01 L 41/09
H 02 N 2/00

⑳ Aktenzeichen: 196 11 270.2
㉑ Anmeldetag: 22. 3. 96
㉒ Offenlegungstag: 25. 9. 97

DE 196 11 270 A 1

㉑ Anmelder:

GeSim - Gesellschaft für Silizium-Mikrosysteme
mbH, 01474 Schönfeld-Weißig, DE

㉒ Vertreter:

Patentanwälte Lippert, Stachow, Schmidt & Partner,
01309 Dresden

㉓ Erfinder:

Howitz, Steffen, Dr., 01309 Dresden, DE; Wegener,
Steffen, 16816 Neuruppin, DE

㉔ Entgegenhaltungen:

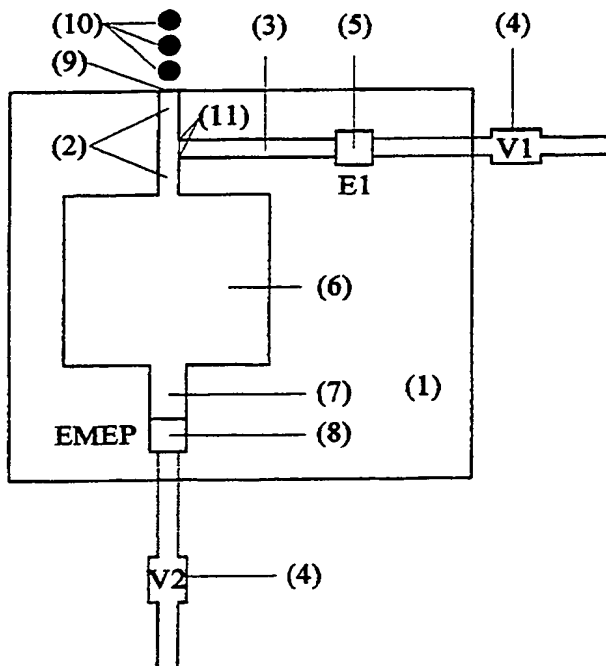
US 50 94 594
WO 95 22 696

BEST AVAILABLE COPY

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

㉕ Mikromischer zur Handhabung kleinster Flüssigkeitsmengen

㉖ Die Erfindung betrifft einen Mikromischer zur Handhabung kleinster Flüssigkeitsmengen, insbesondere zum Vermischen von wenigstens zwei Flüssigkeiten oder Suspensionen, mit einer Mikroejektionspumpe, bestehend aus einer Pumpkammer, einer Mikromembran, die mit einem piezoelektrischen Plattenaktuator versehen ist und einem der Pumpkammer zugeordneten Auslaßkanal mit einer Ausstoßöffnung. Durch die Erfindung soll ein Mikromischer zur Handhabung kleinster Flüssigkeitsmengen, insbesondere zum Vermischen von wenigstens zwei Flüssigkeiten oder Suspensionen geschaffen werden, der besonders zuverlässig arbeitet und mit dem es möglich ist, das Mischungsverhältnis den jeweiligen Anforderungen anzupassen. Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß die Flüssigkeiten über getrennte Zulaufkanäle (3; 7) dem Auslaßkanal (2) und/oder der Pumpkammer (8) der Mikroejektionspumpe zugeführt und vor dem Erreichen der Ausstoßöffnung (9) miteinander vermischt und als Gemischtropfen aus dieser ausgestoßen werden.



Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 07. 97 702 039/354

7/25

DE 196 11 270 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft einen Mikromischer zur Handhabung kleinster Flüssigkeitsmengen, insbesondere zum Vermischen von wenigstens zwei Flüssigkeiten oder Suspensionen, mit einer Mikroejektionspumpe, bestehend aus einer Pumpkammer, einer Mikromembran, die mit einem piezoelektrischen Plattenaktuator versehen ist und einem der Pumpkammer zugeordneten Auslaßkanal mit einer Ausstoßöffnung.

Die zu handhabenden Fluidvolumina können reine Stoffe, Stoffgemische sowie in Flüssigkeiten suspensierte Mikropartikel sein, die in der chemischen Analytik, der Medizintechnik und der Biotechnologie einer gezielten Weiterverarbeitung zugeführt werden sollen.

Mischprozeduren aus der Makrowelt, wie z. B. Verühren oder die Erzeugung von Turbulenzen, können nicht durch einfaches Herunterskalieren auf kleinste Volumina von einigen Mikrolitern angewendet werden. Ursache hierfür ist die starke Tendenz mikrofluidischer Strömungen zur Laminarität. Branebjerg u. a. dokumentieren in Branebjerg, J., Fabius, B., Graevesen, P.; "Application of miniature analysers: from microfluidic components to μ TAS", Proc. μ TAS'94, Twente, Seiten 141—151, eine Reihe von Untersuchungen zu Mischefekten in geraden wie auch in mäanderförmigen Mikrokanälen. Sie fanden heraus, daß bei hohen Flußraten sowohl in den verwendeten geraden als auch in den mäanderförmigen Mikrokanälen eine vollständig ausgebildete laminare Strömung herrschte. Ein Vermischen der beiden verwendeten Flüssigkeiten wurde nicht beobachtet. Bei Flußraten, die um zwei Größenordnungen niedriger waren, kam es zur Mischung der beiden Flüssigkeiten an ihrer Grenzfläche.

Die bisher realisierten Mikromischer beruhen generell auf dem Prinzip der Vergrößerung der Kontaktfläche zwischen den beiden zu mischenden Flüssigkeiten. So wird z. B. in Miyake, R., Lammerink, T. S. J., Elwenspoek, M., Fluitman, J. H. J., "Micro mixer with fast diffusion", The 1993 workshop in micro mechanical systems, Fort Lauderdale, Florida, USA, 1993, ein in Silizium gefertigtes Mischmodul beschrieben, bei dem eine Flüssigkeit durch ein Mikrosieb in eine zweite Flüssigkeit gedrückt wird. Die Verwendung eines Mikrosiebes erhöht beim Eintritt der ersten Flüssigkeit in die zweite die Kontaktoberfläche zwischen beiden Flüssigkeiten und erhöht so die Mischgeschwindigkeit.

Der sogenannte Möbius-Mischer, Mensinger, H., Richter, T., Hessel, V., Döpfer, J., Ehrfeld, W., "Microreactor with integrated static mixer and analysis system", Proc. μ TAS'94, Twente, Seiten 237—243, beruht ebenfalls auf dem Prinzip der Vergrößerung der Kontaktfläche zwischen zwei Flüssigkeiten. Hierbei wird ein Flüssigkeitsstrom aus nicht mischbaren Flüssigkeiten rechtwinklig zu deren Grenzfläche in zwei Schichten geteilt, welche gedreht und anschließend wieder vereint werden. Dies führt zu einer Verdopplung der Grenzfläche beider Flüssigkeiten. Die Fertigung dieses Mixers erfolgt mit Hilfe des LIGA-Prozesses.

Die Mischung zweier Flüssigkeiten kann auch mit der Vorrichtung entsprechend WO 95/22696 realisiert werden, in der eine Mikrofluid-Diode beschrieben wird. Hierbei wird eine Flüssigkeit unter Zuhilfenahme einer Mikroejektionspumpe als Sequenz von Einzeltropfen auf ein als Fluidiode bezeichnetes Mikrosieb dosiert. Unter diesem Mikrosieb befindet sich eine zweite Flüssigkeit in einem Mikrokanal, an dessen Ende sich eine Saugpumpe befindet. Mit dieser Saugpumpe kann die

von der Mikroejektionspumpe auf das Mikrosieb dosierte Flüssigkeit durch das Mikrosieb in den darunterliegenden Flüssigkeitskanal gesaugt werden. Dabei kommt es zu einer Vermischung der beiden Flüssigkeiten. Dieses Prinzip ist darüber hinaus auch für die leckfreie Flüssigkeitsinjektion in einen Mikrokanal geeignet.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, einen Mikromischer zur Handhabung kleinster Flüssigkeitsmengen, insbesondere zum Vermischen von wenigstens zwei Flüssigkeiten oder Suspensionen zu schaffen, der besonders zuverlässig arbeitet und mit dem es möglich ist, das Mischungsverhältnis den jeweiligen Anforderungen anzupassen.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß die Flüssigkeiten über getrennte Zulaufkanäle dem Auslaßkanal und/oder der Pumpkammer der Mikroejektionspumpe zugeführt und vor dem Erreichen der Ausstoßöffnung miteinander vermischt und als Gemischtropfen aus dieser ausgestoßen werden.

Die Vorrichtung ermöglicht das Vermischen von zwei oder mehreren Flüssigkeiten kurz vor deren Austritt aus einer gemeinsamen Ausstoßöffnung der Mikroejektionspumpe in einem genau definierbaren Volumenverhältnis und aufgrund des Impulses der ausgestoßenen Mikrotropfen, die zielgerichtete Abgabe an den Ort einer Probenweiterverarbeitung bzw. eines Probenabfalls. Weiterhin ermöglicht die erfindungsgemäße Vorrichtung die Dosierung von Flüssigkeiten, welche allein durch eine Mikroejektionspumpe nicht dosierbar wären. Dies wird möglich, da die Dimensionen des bzw. der zusätzlichen Einlaßkanäle in ihren Querschnitten z. B. durch Aufweitung so auf das jeweilige Fluid abgestimmt werden können, daß die Fluidzuführung sicher erfolgt und der Pumpvorgang an der Mikroejektionspumpe dadurch nicht beeinflußt wird. Dies ist insofern erfindungsspezifisch und bedeutsam, als daß eine normativ arbeitsfähige Mikroejektionspumpe mit derart aufgeweiteten Kanalquerschnitten nicht arbeitsfähig sein würde. Infolgedessen können mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung Flüssigkeiten im Nanoliter- bis Mikroliterbereich dosiert und gefördert werden, die relativ große Partikel suspensiert haben und oder höherviskos sind.

Der Auslaßkanal und die Zulaufkanäle sind vorzugsweise als Mikrokapillaren ausgebildet.

In einer vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung ist wenigstens ein Zulaufkanal zwischen der Pumpkammer und der Ausstoßöffnung mit dem Auslaßkanal verbunden, wobei wenigstens ein zweiter Zulaufkanal mit der Pumpkammer unmittelbar in Verbindung steht. Der mit der Pumpkammer in Verbindung stehende Zulaufkanal mündet gegenüber dem Auslaßkanal in die Pumpkammer.

Beim Betrieb des Mikromischers, genau aber während des Belademodus, werden die in einem gewünschten Verhältnis miteinander zu vermischenden Flüssigkeiten aus den Zulaufkanälen und dem Auslaßkanal in die Pumpkammer gesaugt und nachfolgend im Entlademodus als definiert gerichtetes und beschleunigtes Fluidgemisch in Form einer Folge von impulsbehafteten Mikrotropfen aus der Ausstoßöffnung herausgeschleudert.

Die Zulaufkanäle stehen dabei mit Vorratsbehältern in Verbindung, wobei die Verbindung mit den Vorratsbehältern durch Schläuche erfolgen kann.

In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung sind die Zulaufkanäle, oder ein Teil derselben, mit externen und/oder integrierten aktiven Ventilen versehen. Damit ist es möglich, den Vorgang des aktiven Mischens in

EST AVAILABLE COPY

definierbaren Mischungsverhältnissen sowohl ohne zusätzliche aktive Ventile in den Bereichen der internen oder externen Fluidzuläufe, als auch durch den Einsatz der zusätzlichen Ventile zu steuern. Die zusätzlichen Ventile erlauben ergänzende Mischfunktionen, wobei diese genau in die Zulaufkanäle integriert werden müssen, welche jene Fluide führen, die zeitweise an der Gemischbildung nicht beteiligt werden sollen.

Um eine für den Ausstoß von Mikrotropfen ausreichende Fördermenge zu erreichen, ist das Volumen der Pumpkammer größer als die Summe der Volumina der Zulaufkanäle und des Auslaßkanals.

Das Verhältnis der zu vermischenden Flüssigkeitsvolumina kann dadurch bestimmt werden, daß die Zulaufkanäle und der Auslaßkanal unterschiedliche Kanalquerschnitte aufweisen.

In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung wird das Mischungsverhältnis der miteinander zu vermischenden Flüssigkeiten oder Suspensionen durch die Arbeitsfrequenz der Mikroejektionspumpe festgelegt.

Eine weitere Fortführung der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß die Mikroejektionspumpe, die Zulaufkanäle, der Auslaßkanal und die aktiven Ventile in einem Silizium-Chip integriert sind, der mit einer Glasplatte, vorzugsweise durch anodisches Bonden, fest verbunden ist, indem die Zulaufkanäle und der Auslaßkanal durch die Glasplatte abgedeckt werden.

Damit läßt sich der erfindungsgemäße Mikromischer durch in der Halbleitertechnik übliche Fertigungsschritte und mit geringen Kosten herstellen.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung ermöglicht das Absetzen von Mikrotropfen, welche aus zwei oder mehreren Flüssigkeiten bestehen können. Die sich während der Vermischung beim Beladevorgang in der erfindungsgemäßen Vorrichtung einstellenden Volumenanteile können sowohl im Entwurfs- als auch Betriebsprozeß des aktiven Mikromischers eingestellt werden. Bei Montage des aktiven Mikromischers an ein x-y-Positioniersystem können, z. B. bei der Wirkstoffdosierung, unterschiedliche Gemische praktikabel allein durch Frequenzmodulation erreicht werden. Andererseits kann ein Array von aktiven Mikromischern zum Einsatz kommen, bei dem die Zusammensetzung des dosierten Fluids mit Hilfe verschiedener Querschnitte des zusätzlichen Einlaßkanals oder durch zusätzlich eingebaute Mikroventile definiert wird.

Die Erfindung soll nachfolgend an einem Ausführungsbeispiel näher erläutert werden. Die zugehörigen Zeichnungen zeigen:

Fig. 1 die schematische Ansicht eines elektrisch steuerbaren aktiven Mikromischers auf Basis einer Drop-On-Demand Mikropumpe;

Fig. 2 den Pumpmodus des elektrisch steuerbaren aktiven Mikromischers;

Fig. 3 eine Seitenansicht des Mikromischers nach Fig. 3 im Pumpmodus;

Fig. 4 den Belademodus des elektrisch steuerbaren aktiven Mikromischers; und

Fig. 5 eine Seitenansicht des Mikromischers nach Fig. 4 im Belademodus.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung besteht aus genau einem Glas-Silizium-Chip 13 mit rechteckigen Außenabmessungen in welchen alle nachfolgend beschriebenen Elemente hineinintegriert werden.

Das nachfolgend beschriebene Ausführungsbeispiel bezieht sich auf die Realisierung eines aktiven Mikromischers 1 entsprechend den Anordnungen aus Fig. 1, welcher einen zusätzlichen Zulaufkanal 3 in den Auslaßka-

nal 2 der Pumpkammer 6 der Mikroejektionspumpe aufweist. Das Hauptelement des aktiven Mikromischers 1 ist der auf einer Glasplatte 14 angeordnete Silizium-Chip 1, welcher die Außenabmessungen $L \times B \times H = 11 \text{ mm} \times 12 \text{ mm} \times 1,5 \text{ mm}$ aufweist. Die Verbindung des Mikromischers 1 mit nicht dargestellten Vorratsbehältern für die zu mischenden Flüssigkeiten wird über Schläuche 15 realisiert. Diese sind über Einlaßstutzen an den Eingang 8 der Mikroejektionspumpe und den Eingang 5 des zusätzlichen Zulaufkanals 3 gekoppelt. Die Abgabe des Flüssigkeitsgemisches durch die Ausstoßöffnung 9 erfolgt in Form von Mikrotropfen 10 in jede beliebige Richtung einer gewünschten Ablagezone. Diese Ablagezone wird im Ausführungsbeispiel nicht näher beschrieben, sie kann aber prinzipiell eine Flüssigkeitsoberfläche, eine Festkörperoberfläche oder eine gasgefüllte Reaktionskammer sein.

Technologisch wird der Mikromischer 1 unter Verwendung der mikrotechnischen Siliziumformgebung und der atomaren Fügetechnik des anodischen Bondens realisiert. Die Herstellung eines zweiseitig strukturierten Silizium-Chips 13 erfolgt im ersten Präparationsschritt, welcher aus den Teilschritten thermische Oxidation, Fotolithografie und anisotropes Siliziumätzen besteht. Dieser Silizium-Chip 13 enthält die Strukturen einer Mikroejektionspumpe mit dem Eingang 8, dem Zulaufkanal 7, der Pumpkammer 6 und dem Auslaßkanal 2 und die des zusätzlichen Zulaufkanals 3 sowie dessen Eingang 5. Die Eingänge 5 und 8 sind als fluidische Durchkontaktierungen realisiert.

Dieser so strukturierte Silizium-Chip 13 wird nach einer mehrstufigen Reinigung mit einer Pyrex 7740-Glasplatte von 1 mm Dicke durch anodisches Bonden zu einem Silizium-Glas-Verbund (1) gefügt, es entsteht das Kapillarsystem des aktiven Mikromischers 1. Da die Fertigung prinzipiell im Waferverbund erfolgt schließt sich noch ein Chipvereinzelnungsprozeß an. Bei diesem Sägeprozeß entstehen einzelne Silizium-Chips 13 mit den Ausstoßöffnungen 9 der aktiven Mikromischer 1.

Die Pumpkammer 6 wird durch eine Siliziummembran 16 abgedeckt, deren Dicke im Bereich von 50—190 μm liegt. Diese Siliziummembran 16 wird durch einen piezoelektrisch aktiven Plattenaktuator 17 lateral ausgelenkt, wobei die Dicke der eingesetzten Aktuatoren 17 im Bereich von 100—260 μm ausgewählt wurde.

Die Arbeitsweise des aktiven Mikromischers 1, anschaulich gemacht in zwei Modi, dem sogenannten Pumpmodus Fig. 2 und 3 bzw. dem Belademodus Fig. 4 und 5 stellt sich wie folgt dar.

Im Pumpmodus liegt Spannung am Plattenaktuator 17 an, die Siliziummembran 16 der Pumpkammer 6 wird nach innen deformiert und verdrängt so das in der Pumpkammer 6 vorgefundene Fluid. Im Belademodus liegt keine Spannung am Plattenaktuator 17 an, d. h. die Siliziummembran 16 wird wieder selbsttätig in ihre unverformte Ausgangslage gebracht. Beim Anlegen einer elektrischen Spannung an den Plattenaktuator 17 wird der Schichtverbund aus Plattenaktuator 17 und Siliziummembran 16 ins Innere der Pumpkammer 6 ausgelenkt. Der dadurch entstehende Druckanstieg bewirkt das Ausströmen von Flüssigkeit aus der Pumpkammer 6. Diese Ausströmung tritt sowohl am Auslaßkanal 2 der Mikroejektionspumpe, dem bzw. den zusätzlichen Zulaufkanälen 3 sowie dem Zulaufkanal 7 in Erscheinung. Zum Ausstoß kleiner Mikrotropfen 10 kommt es jedoch dabei nur an der Ausstoßöffnung 9. Die Ausströmung von Flüssigkeit aus der Pumpkammer 6 passiert genau

solange, bis im gesamten Kanal- und Kammervverbund der Druckausgleich wiederhergestellt ist. Wird nun die Spannung am Plattenaktuator 17 wieder zu Null geregelt, kommt es zur hysteresefreien Einstellung der unverformten Ausgangslage der Siliziummembran 16 an der Pumpkammer 6. Diese Membranbewegung bewirkt den Eintritt der Anordnung in den Belademodus, weil es zu einer sprunghaften Vergrößerung des Pumpkammervolumens kommt. Dieser Prozeß ist durch die Ausbildung eines Unterdruckes in der Anordnung zu charakterisieren. Der Unterdruck bewirkt das Nachströmen von Flüssigkeiten aus allen mit der Pumpkammer in Kontakt stehenden Zulaufkanälen 3 über die Kontaktstelle 11 und den Zulaufkanal 7. Die Pumpkammer wird dadurch sowohl mit der Flüssigkeit aus dem Zulaufkanal 7 als auch der Flüssigkeit aus dem Zulaufkanal 3 gefüllt und in einem sich anschließenden erneuten Pumpmodus als Gemischttropfen aus der aktiven Mischieranordnung ausgestoßen. Durch die Ausbildung eines Meniskus 12 in der Ausstoßöffnung 9 wird zuverlässig verhindert, daß während des Belademodus Luft in den aktiven Mikromischer gesaugt wird.

Bezugszeichenliste

1 Mikromischer	25
2 Auslaßkanal	
3 Zulaufkanal	
4 Ventil	
5 Eingang des zusätzlichen Einlaßkanales	30
6 Pumpkammer	
7 Zulaufkanal der Mikroejektionspumpe	
8 Eingang der Mikroejektionspumpe	
9 Ausstoßöffnung	
10 Mikrotropfen	35
11 Kontaktstelle	
12 Meniskus	
13 Silizium-Chip	
14 Glasplatte	
15 Schlauch	40
16 Siliziummembran	
17 Plattenaktuator	

Patentansprüche

1. Mikromischer zur Handhabung kleinster Flüssigkeitsmengen, insbesondere zum Vermischen von wenigstens zwei Flüssigkeiten oder Suspensionen, mit einer Mikroejektionspumpe, bestehend aus einer Pumpkammer, einer Mikromembran, die mit einem piezoelektrischen Plattenaktuator versehen ist und einem der Pumpkammer zugeordneten Auslaßkanal mit einer Ausstoßöffnung, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Flüssigkeiten über getrennte Zulaufkanäle (3; 7) dem Auslaßkanal (2) und/oder der Pumpkammer (6) der Mikroejektionspumpe zugeführt und vor dem Erreichen der Ausstoßöffnung (9) miteinander vermischt und als Gemischttropfen aus dieser ausgestoßen werden.
2. Mikromischer nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Auslaßkanal (2) und die Zulaufkanäle (3; 7) als Mikrokapillaren ausgebildet sind.
3. Mikromischer nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens ein Zulaufkanal (3) zwischen der Pumpkammer (6) und der Ausstoßöffnung (9) mit dem Auslaßkanal (2) verbunden ist und daß wenigstens ein zweiter Zulaufkanal (7) mit der Pumpkammer (6) unmittelbar in Verbindung steht.

4. Mikromischer nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß einer der mit der Pumpkammer (6) in Verbindung stehenden Zulaufkanäle (7) gegenüber dem Auslaßkanal (2) in die Pumpkammer (6) mündet.
5. Mikromischer nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Zulaufkanäle (3; 7) mit Vorratsbehältern in Verbindung stehen.
6. Mikromischer nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung mit den Vorratsbehältern durch Schläuche (15) erfolgt.
7. Mikromischer nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Zulaufkanäle (3; 7), oder ein Teil derselben, mit externen oder integrierten aktiven Ventilen (4) versehen sind.
8. Mikromischer nach den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Volumen der Pumpkammer (6) größer ist als die Summe der Volumina der Zulaufkanäle (3; 7) und des Auslaßkanales (2).
9. Mikromischer nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Zulaufkanäle (3; 7) und der Auslaßkanal (2) unterschiedliche Querschnitte aufweisen.
10. Mikromischer nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Mischungsverhältnis der miteinander zu vermischenden Flüssigkeiten oder Suspensionen durch die Arbeitsfrequenz der Mikroejektionspumpe festgelegt wird.
11. Mikromischer nach den Ansprüchen 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikroejektionspumpe, die Zulaufkanäle (3; 7), der Auslaßkanal (2) und die aktiven Ventile (4) in einem Silizium-Chip (13) integriert sind, der mit einer Glasplatte (14) fest verbunden ist, in dem die Zulaufkanäle (3; 7) und der Auslaßkanal (2) durch die Glasplatte (14) abgedeckt werden.
12. Mikromischer nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Silizium-Chip (13) und die Glasplatte (14) durch anodisches Bonden miteinander verbunden sind.

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

BEST AVAILABLE COPY

BEST AVAILABLE COPY

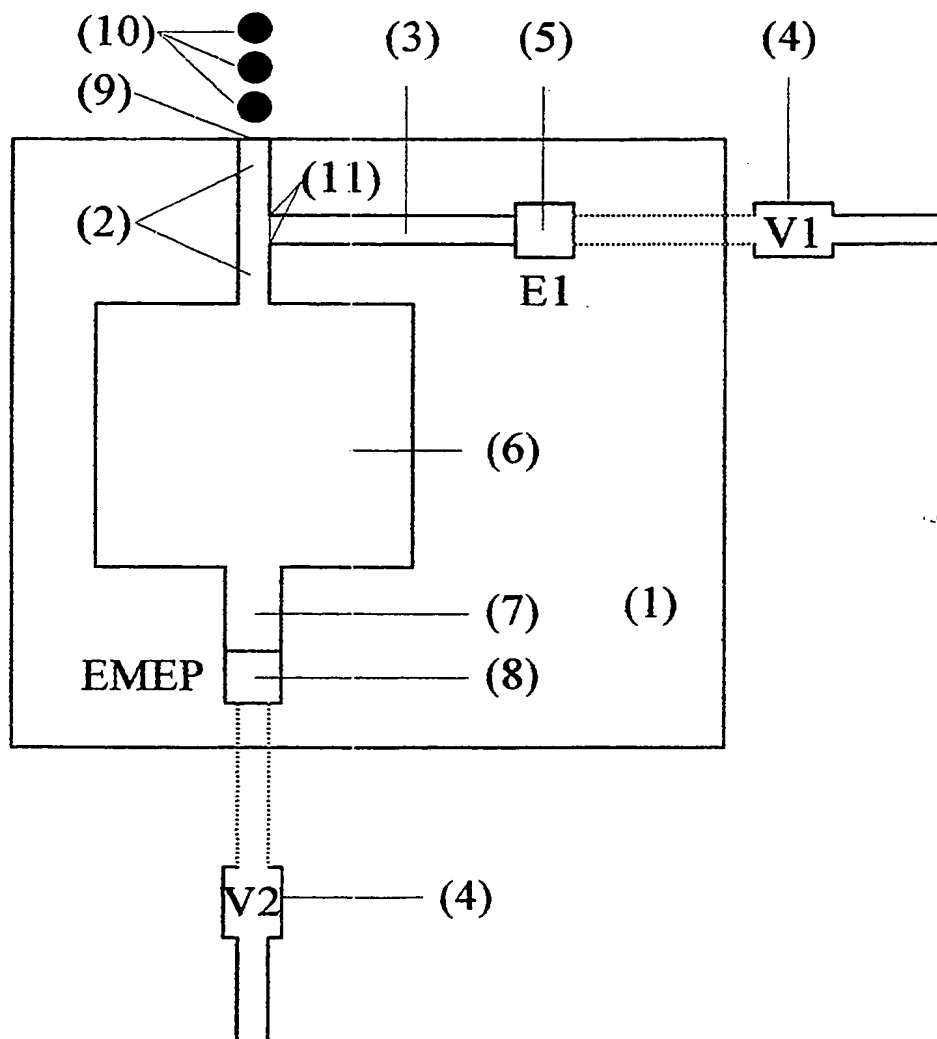


Fig. 1:

Fig. 2:

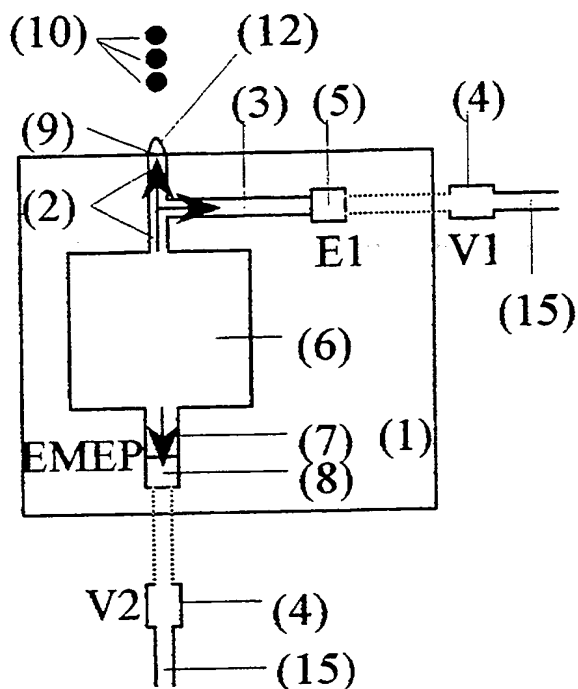


Fig. 4:

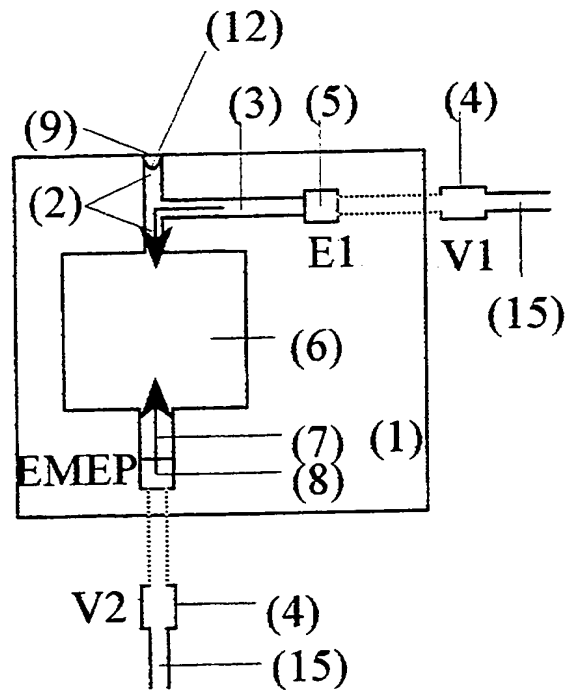


Fig. 3:

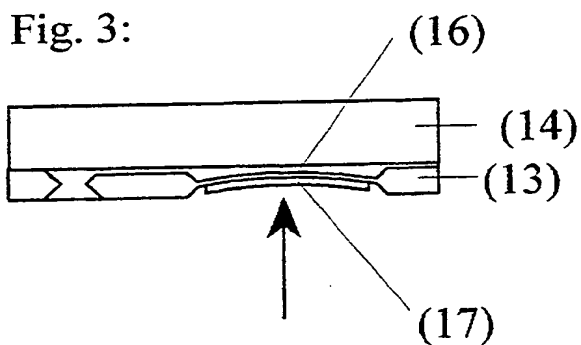


Fig. 5:

